

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

**Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.**

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORLED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Serial No 09/601,751

CC Adm

Group No 3737

世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



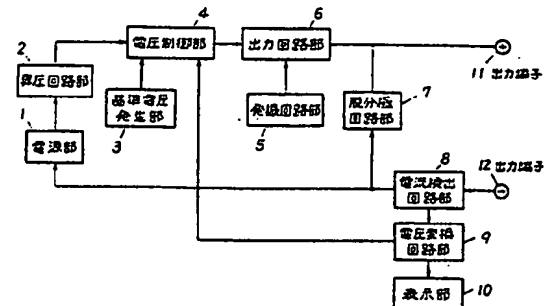
(51) 国際特許分類6 A61N 1/30	A1	(11) 国際公開番号 WO97/07853 (43) 国際公開日 1997年3月6日 (06.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02286 (22) 国際出願日 1996年8月12日 (12.08.96) (30) 優先権データ 特願平7/248460 1995年8月31日 (31.08.95) JP 特願平7/294837 1995年10月17日 (17.10.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 森 健二 (MORI, Kenji) [JP/JP] 中村克宏 (NAKAMURA, Katsuhiko) [JP/JP] 肥後成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP] 葛巻紀行 (KUZUMAKI, Noriyuki) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)	(74) 代理人 弁理士 榎本一郎 (ENOMOTO, Ichiro) 〒802 福岡県北九州市小倉北区浅野1丁目2番39号 小倉興産14号館405号 Fukuoka, (JP) (81) 指定国 AU, CA, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: IONTOPHORESIS DEVICE AND METHOD OF CURRENT CONTROL THEREFOR

(54) 発明の名称 イオントフォレーシス装置及びその電流制御方法

(57) Abstract

An iontophoresis device which is capable of reducing variations in drug delivery caused by the individual difference in the impedances of the skin or mucous membrane and inhibiting a decrease in drug delivery at a different electrode and is excellent in pharmacological effects, safety, reliability, and mass-producibility. The device comprises a different electrode, an indifferent electrode, a current detection section for determining an active current value as a difference between the value of an applied current flowing between the different and indifferent electrodes when pulse voltage/current are applied and the value of a discharge current flowing when the electric charge accumulated in the living organism is discharged as a result of short-circuiting in the different and indifferent electrodes occurring when the application of pulse voltage/current is suspended, and a feedback control section for controlling the active current value by making pulse voltage/current amplitudes variable. The method of current control for the device comprises the step of determining the active current value and the feedback control step for controlling the active current value.



- 1 ... Power supply section
- 2 ... Step-up circuit section
- 3 ... Reference voltage generation section
- 4 ... Voltage control section
- 5 ... Oscillation circuit section
- 6 ... Output circuit section
- 7 ... Depolarization circuit section
- 8 ... Current detection circuit section
- 9 ... Voltage change circuit section
- 10 ... Display section
- 11 ... Output terminal
- 12 ... Output terminal

(57) 要約

本発明は、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、かつ関導子における薬物の送達量の減少を防止することが可能で、薬理効果、安全性、信頼性及び量産性に優れたイオントフォレーシス装置及びその電流制御方法の提供を目的とする。

本発明のイオントフォレーシス装置は、関導子と、不関導子と、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、パルス電圧／電流の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えた構成よりなる。また、本発明のイオントフォレーシス装置の電流制御方法は、該有効電流値を測定する有効電流測定ステップと、該有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えた構成よりなる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	KK	ケニア	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	レソト	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SG	シンガポール
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SI	スロベニア
BB	バハマ	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SK	スロバキア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	SD	スーダン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MD	モルドバ共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MK	マケドニア共和国	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	ML	マリ	TR	トルコ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	US	アメリカ合衆国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	VN	ベトナム
CU	キューバ	KZ	大韓民国	NO	ノルウェー		
CZ	チェコ共和国		カザフスタン	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

イオントフォレーシス装置及びその電流制御方法

技術分野

本発明は、薬物を備えた電極を皮膚又は粘膜に当接させ、電極間に通電して薬物を生体内へ投与するイオントフォレーシス装置及びその電流制御方法に関するものである。

背景技術

近年、皮膚や粘膜から生体内へ薬物を投与するための吸収促進方法として、電気駆動力を利用したイオントフォレーシスが研究されている。イオントフォレーシスは、薬物保持層を含む電極を有する関導子と、これと対をなし薬物を含まない電極を有する不関導子を皮膚又は粘膜に貼付し、これらを陽極又は陰極として両極間に通電することにより、生体内への薬物の吸収を促進するものである。

イオントフォレーシスは、一般的な医薬品の投与方法として知られる経口投与に対して、投与の簡便性や薬物の血中濃度の管理、さらに消化器官に対する薬物の副作用を回避することができること等の特徴を有し、関導子と不関導子及びこれらに通電するための通電装置を備えたイオントフォレーシス装置が盛んに研究・開発されている。

以下に、従来のイオントフォレーシス装置を用いて薬物の投与を行う際の通電電流値と薬物の投与量との関係について第12図を用いて説明する。

第12図は皮膚を電氣的に示す等価回路であり、 R_1 はオーム抵抗、 R_2 は分極抵抗、 C は分極容量である。

直流やパルス波の電圧／電流を関導子と不関導子間に印加して皮膚に通電すると、通電初期においては、電流はオーム抵抗 R_1 や分極抵抗 R_2 を流れるとともに

に、分極容量Cに電荷が蓄積される。その後、分極容量Cに所定の電気量の電荷が蓄積されると、電流のほとんどはオーム抵抗R1を流れるようになり、関導子と不関導子間に印加した電流値とほぼ等しい値の電流が皮膚を流れることになる。この時、皮膚を流れる電流値と薬物の皮膚への送達量（以下、薬物送達量と略称する。）は比例関係にあるので、この電流値から薬物送達量のある程度予測することができる。

ところが、直流やパルス波の電圧／電流を印加する方法では、分極容量Cが完全に充電されると、オーム抵抗R1に全電流が集中して皮膚や粘膜に対して電気刺激を生じるために、通電電流値を高くすることができず、薬物の投与量が制限されるという不具合があった。

また、パルス波の電圧／電流を印加する場合には、1パルス中で電圧／電流を印加する時間の割合（以下、パルスデューティ比と略称する。）を非常に小さくして、電圧／電流の印加を休止している間に分極容量Cに蓄えられた電荷を十分に放電させることも可能であるが、このような方法では薬物の投与時間が著しく長くなり、投与された薬物が効果的に作用しないという問題を生じていた。

そこで、皮膚や粘膜に与えられる電氣的刺激をできるだけ少なくするとともに、効率よくかつスムーズに薬物を投与するために、イオントフォーレース装置における通電装置及び関導子や不関導子並びにその通電方法について様々な検討がなされてきた。

例えば、特公平2-45461号公報、特公平3-49589号公報、特公平4-1634号公報には、分極容量Cに帯電した電荷を積極的に放電させる通電方法として、パルス脱分極型の通電方法が開示されている。この通電方法は、通電装置内に関導子と不関導子の間を短絡する回路を設けて、1パルス毎のパルス印加休止時に分極容量Cに蓄積された電荷を積極的に放電（脱分極）するものである。この脱分極により、第12図に示した等価回路は分極容量Cに電荷が蓄積されていない状態に戻ることから、次のパルス波の印加時には、電流がオーム

抵抗 R_1 、分極抵抗 R_2 とともに分極容量 C にも流れ、皮膚や粘膜に対する電気刺激を減少することができる。

次に、このような従来のパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置において、薬物送達量を決定するための通電電流値の検出方法を説明する。

第13図は従来の定電流制御によるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置における電流検出のための測定模式図である。

第13図において、 A_1 、 A_2 は生体内に流れる電流を測定する電流計、 SW はパルス脱分極を行うためのスイッチである。この図に示したように、従来のパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置では、電流計を A_1 又は A_2 のいずれかに配設してパルス印加時に生体内を流れる電流を測定していた。すなわち、検知される電流値は、オーム抵抗 R_1 及び分極抵抗 R_2 を流れる電流値と分極容量 C に蓄えられる電荷の電流値の合計（以下、負荷電流値と略称する。）であり、印加される電流値（以下、印加電流値と略称する。）と同一である。このように、通電時に測定される印加電流値から生体内に流れる通電量を制御することにより、薬物送達量の制御が行われていた。

次に、従来のイオントフォレーシス装置に用いられる関導子の構造について説明する。

第14図は従来の関導子の要部断面図である。第14図において、41は関導子、42は電極、17は薬物保持層、18はリード線である。

第14図に示したように、従来の関導子41は、薬物保持層17に電圧又は電流を印加するとともに薬物保持層17を力学的に支持する電極42と、薬物が含浸された薬物保持体から構成され、電極42を介して印加された電圧又は電流により下端面に当接された皮膚や粘膜に薬物を供給する薬物保持層17と、電極42に通電装置からの電流を供給するための銅、金、白金、銀等からなるリード線18と、を備えている。

ここで、電極42は、白金、金、カーボン、チタン等のように電圧印加時に電

極内で分極が発生する分極性電極と、銀、塩化銀、銅、塩化銅等のように電圧印加時に分極が生じない非分極性電極に大別される。

この内、分極性電極は、分極による電圧降下が生じて薬物の輸送や送達のための実質的な電圧が低下するためエネルギー効率が低く、また分極により電極に接する薬物保持層内の溶液のpHが変化して薬物に変質し、薬効効果を減少させたり、皮膚に刺激を生じさせるという不具合があり、これらの問題点から非分極性電極が多用される傾向にある。

一方、非分極性電極を用いる関導子についても、生体内への薬物の投与をより効率よく行うために、以下のような様々な検討がなされている。

例えば、特開昭63-102768号公報（以下、イ号公報と呼ぶ。）には、「電極と薬物含有層との間に水分補給層を配置し、さらに電極の外側に密封用カバーを備えた関導子」が開示されており、通電中に薬物含有層へ十分に水分の補給が行われることによって、効果的な経皮吸収を図れることが示されている。

また、特表昭63-502404号公報（以下、ロ号公報と呼ぶ。）には、「電解質を含有するための第1の収納部材と、第1の収納部材に隣接した、有効成分を含有するための第2の収納部材と、少なくとも部分的にイオン化した有効成分と同等な電荷を有するイオンの第1と第2の収納部材間の流れを防止するためのイオン移動阻止部材としてのイオン交換膜と、を有する関導子」が開示されており、患者に薬剤を輸送する速度と効率を向上できるとともに、関導子と不関導子間でのプロトン又は水酸イオンの無制御な生成によって起こる化学的火傷、及び高電流の使用によって起こる電氣的火傷を含む皮膚の外傷の発生を防止できることが示されている。

さらに、WO 95/00200号公報（以下、ハ号公報と呼ぶ。）では、可逆性電極と薬物保持手段の間に導電性溶液を備えた関導子が開示されており、通電時に可逆性電極より遊離する各種イオンによるイオン性薬物の輸率の低下を防止し、イオン性薬物の体内への送達効率を向上できることが記されている。

しかしながら、上記従来のイオントフォレーシス装置及びその通電方法においては、以下のような問題点を有していた。

1) 第12図に示した等価回路におけるオーム抵抗 R_1 、分極抵抗 R_2 、分極容量 C は薬物を投与しようとする個体毎に値が異なり、同じ印加電流値を通電したとしても、実質的に薬物の投与に関わる電流値が個体毎に変化するために、印加電流値から薬物送達量を正確に予測することは困難である。したがって、同じ印加電流値でも、各個体に実際に吸収される薬物送達量にばらつきが生じ、信頼性に欠けるという問題点を有していた。

2) 定期的にイオントフォレーシスによる治療を行う場合、1)に記載した薬物送達量のばらつきが重なることになり、薬物送達量と治療効果に差が生じて治療の信頼性に欠けるという問題点を有していた。

3) 血中濃度の治療域と毒性域の近い(セラピューティックウィンドウの狭い)薬物を投与する場合には、1)に記載したように薬物送達量の正確な把握ができないことから、極めて細心の注意を払う必要があり、また投与量を必然的に制限せざるを得ない場合もあるという問題点を有していた。

4) 関導子に非分極性電極を用いた場合、通電時に非分極性電極から薬物保持層に溶出したイオンが薬物の移動を妨害してその輸率を低下させ、薬物の投与部位への移動量を減少させて薬効効率を低下させるという問題点を有していた。

5) イ号公報においては、非分極性電極から溶出したイオンが水分補給層中を拡散して薬物含有層に到達するため、4)と同様にして薬効効果が低下するという問題点を有していた。

6) ロ号公報及びハ号公報においては、電極から溶出したイオンの薬物を含有する層への移動はイオン交換膜により阻止されるが、第1の収納部材や導電性溶液に含有された電解質が薬物の皮膚への吸収に悪影響を及ぼし、要求される薬効効果を十分には果たせないという問題点を有していた。

本発明は上記従来の課題を解決するものであり、皮膚や粘膜のインピーダンス

の個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、かつ関導子における非分極性電極からのイオンの溶出による薬物の送達量の減少を防止することが可能で、一定量の薬物を高い送達効率及びエネルギー効率で生体内に円滑に送達できるとともに、装置の構成が簡単で、薬理効果、安全性、信頼性及び量産性に優れたイオントフォレーシス装置の提供、及び皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差の影響を低減し、一定量の生理活性物質を生体内に円滑に送達する薬理効果に優れたイオントフォレーシス装置の電流制御方法の提供を目的とする。

発明の開示

上記課題を解決するために、本発明のイオントフォレーシス装置は、関導子及び不関導子と、を備え、関導子と不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置であって、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、パルス電圧／電流の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えた構成よりなる。

この構成により、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、かつ関導子における非分極性電極からのイオンの溶出による薬物の送達量の減少を防止することが可能で、一定量の薬物を高い送達効率及びエネルギー効率で生体内に円滑に送達できるとともに、装置の構成が簡単で、薬理効果、安全性、信頼性及び量産性に優れたイオントフォレーシス装置を提供することができる。

また、本発明のイオントフォレーシス装置の電流制御方法は、関導子及び不関導子と、を備え、関導子と不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置の電流制御方法であって、パルス電圧

／電流の印加時に閏導子と不閏導子間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に閏導子と不閏導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する有効電流測定ステップと、パルス電圧／電流の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えた構成よりなる。

この構成により、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差の影響を低減し、一定量の生理活性物質を生体内に円滑に送達する薬理効果に優れたイオントフォレーシス装置の電流制御方法を提供することができる。

本発明の請求項 1 に記載の発明は、閏導子及び不閏導子と、を備え、閏導子と不閏導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置であって、パルス電圧／電流の印加時に閏導子と不閏導子間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に閏導子と不閏導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、パルス電圧／電流の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えた構成よりなる。

この構成により、閏導子と不閏導子間に通電される印加電流値の内、実質的に皮膚や粘膜への薬物の投与に関わる電流値を有効電流値として極めて正確に把握できるとともに、フィードバック制御部により閏導子と不閏導子間に印加されるパルス電圧／電流を変化させて、この有効電流値を制御することによって、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、一定量の薬物を生体内に円滑に送達することが可能となるという作用を有する。

また、設定した薬物送達量に対して、実際の薬物送達量を有効電流値を制御することにより精度良く制御・管理することができることから、安全かつ効果的に薬物を投与することが可能となり、薬理効果を著しく向上することができるという作用を有する。

また、薬物送達量の正確な把握が可能になることから、血中濃度の治療域と毒

性域の近い（セラピューティックウィンドウの狭い）薬物の投与を含めて、安全性及び信頼性の高い薬物の投与が可能になるという作用を有する。

ここで、有効電流値 I_e は、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子間の生体内に流れる印加電流値 I_m の絶対値と、パルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内の分極容量 C に充電された電荷が放電される際の放電電流値 I_d の絶対値の差（ $I_e = |I_m| - |I_d|$ ）として定義する。

パルス電圧／電流の印加時の印加電流値は、前述のように、生体内の分極容量 C を充電する電流値とオーム抵抗 R_1 、分極抵抗 R_2 を流れる電流値の総和であり、分極容量 C を充電する電流を含んでいるため、この値は実質的に生体内への薬物の投与に係る有効な電流値とならない。したがって、本発明はこの分極容量 C を充電する電流値を印加電流値 I_m から差し引いた値を有効電流値 I_e とし、この有効電流値 I_e を制御することによって、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、薬物送達量を精度良く決定することができる。

また、分極容量 C を充電する電流値として、パルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内の分極容量 C に充電された電荷が放電される際の放電電流値 I_d を用いている理由は、関導子と不関導子を短絡すると、分極容量 C に蓄積された電荷は短絡回路以外に、オーム抵抗 R_1 、分極抵抗 R_2 を介して放電されるが、オーム抵抗 R_1 、分極抵抗 R_2 へ流れる電流は極めて微小であり、実質的に分極容量 C を充電する電流値と放電電流値 I_d が同じであるとともに、充電時よりも放電時の方が分極容量 C に流れる電流の測定が容易だからである。

本発明の請求項 2 に記載の発明は、請求項 1 に記載の発明において、電流検出部が、有効電流値を有効電圧値に変換し、フィードバック制御部が、有効電圧値により、パルス電圧／電流の振幅にフィードバック制御を行う構成よりなる。

この構成により、基準電圧発生による電圧比較が可能で、回路構成が極めて簡単になり、装置の小型化を実現することができるという作用を有する。

ここで、フィードバック制御部は、電源部からの電圧を用いて設定される基準電圧をもとに、電流検出回路部において測定される有効電流値を電圧変換してフィードバック制御を行い、生体内へ印加する電圧／電流の振幅を制御して生体内に流れる有効電流を略一定に制御する。又、基準電圧をCPU（中央演算処理装置）等を用いて可変制御することにより、薬物や個体の容量や抵抗値、症状等の差に応じて制御できる。

また、上記電源部としては、マンガン乾電池、アルカリ乾電池、リチウム電池、ニッカド電池、酸化銀電池、水銀電池、空気電池、アルカリ・マンガン電池、プラスチック電池等及びそれらをボタン状やペーパー状に加工したボタン状電池、シート状電池等が好適に使用される。

本発明の請求項 3 に記載の発明は、請求項 2 に記載の発明において、電流検出部が、有効電流値が変換された有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗を備えた構成よりなる。

この構成により、フィードバック制御において、コンパレータ等を用いる際、有効電圧値を常時比較させて安定したフィードバック制御ができ、パルス電圧の振幅等の局所的変動が小さく、皮膚や粘膜に対して電氣的刺激を著しく低減することができる。

本発明の請求項 4 に記載の発明は、請求項 1 乃至 3 の内のいずれか 1 に記載の発明において、フィードバック制御部が、パルス電圧／電流のパルス周期又はパルスデューティ比を可変制御する構成よりなる。

この構成により、通電時に分極容量 C に充電する時間と印加休止時に分極容量 C に蓄積された電荷を放電する時間を、生体内の分極容量 C の大きさに応じて最適化することによって、有効電流の測定精度を所定の範囲内に抑えることが可能となり、薬物送達量の正確に測定し、薬物送達量を速やかに制御することができ

るという作用を有する。

本発明の請求項 5 に記載の発明は、請求項 1 乃至 4 の内のいずれか 1 に記載の発明において、閥導子と不閥導子間に、パルス電圧／電流の印加休止時に抵抗体を介して閥導子と不閥導子を短絡させる脱分極回路部を備えた構成よりなる。

この構成により、抵抗体を流れる電流を電圧に変換することができるとともに、脱分極回路部を容易に構成することが可能で、装置の小型化を実現することができるという作用を有する。

ここで、脱分極回路部としては、FET スイッチ等のトランジスタスイッチが用いられる。

本発明の請求項 6 に記載の発明は、請求項 1 乃至 5 の内のいずれか 1 に記載の発明において、閥導子が、非分極性電極と、イオン交換層と、非分極性電極とイオン交換層との間に配設された精製水を有する精製水層と、を備えた構成よりなる。

この構成により、閥導子における電圧損失が少なく、かつイオン交換層により非分極性電極から溶出するイオンにより薬物の移動が妨害されることを防止して、薬物の輸率の低下を抑制し、薬物の体内への送達を効率良く行えるとともに薬物送達量を精度良く制御することのできるという作用を有する。

非分極性電極としては、銀、銅、塩化銀、塩化銅等が用いられる。

イオン交換層としては、ジビニルベンゼンとスチレンの共重合体にスルホン基やアミノ基を含有するようなイオン交換樹脂等が用いられ、閥導子から生体内に投与する薬物が、+に荷電する場合には陰イオン交換樹脂を、-に荷電する場合には陽イオン交換樹脂を用いる。

精製水層における精製水としては、イオン交換水や日本薬局方精製水等が好適に用いられる。

本発明の請求項 7 に記載の発明は、請求項 6 に記載の発明において、精製水層が、精製水を含浸させた精製水保持体を備えた構成よりなる。

この構成により、精製水層の力学的強度を向上させ、非分極性電極とイオン交換層との間隔を一定に保持してかつ接触面積を大きくすることにより精製水層と非分極性電極及びイオン交換層との接合を強固にするとともに、精製水層の導電率を高めることができるという作用を有する。

精製水保持体としては、不織布、紙、ガーゼ、脱脂綿、連続発砲を有するポリエチレン、ポリプロピレン、酢酸ビニル、ポリオレフィンフォーム、ポリアミドフォーム、ポリウレタン等の多孔質膜および発砲体、カラヤガム、トラガントガム、キサンタンガム、デンプン、アラビアゴム、エコーガム、ローカストビーンガム等の天然多糖類、ゼラチン、ペクチン、寒天、ポリビニルアルコールおよびそのケン化物、ポリビニルホルマール、ポリビニルメチルエーテルおよびそのコポリマー、ポリビニルピロリドンおよびそのコポリマー、ポリヘマ類およびその架橋体等が用いられる。

また、精製水の精製水保持体中の含有量は、 $10 \sim 3000 \text{ w/w\%}$ であるのが好ましい。含有量が 10 w/w\% 未満になると電気伝導度が低下する傾向が生じ好ましくない。また、含有量が 3000 w/w\% を越えると精製水を保持できなくなり精製水のもれを生じ、或いは、非分極性電極とイオン交換層間の距離を長くし電気伝導度が低下する等の傾向が生じるので好ましくない。

本発明の請求項 8 に記載の発明は、請求項 6 又は 7 の内のいずれか 1 に記載の発明において、精製水層が $0.01 \sim 4 \text{ mm}$ の厚さで形成される構成よりなる。

この構成により、精製水層の形成を容易に行うことができるとともに、精製水層に流れる電流の制御が容易になるという作用を有する。

ここで、精製水層の厚さは、好ましくは $0.01 \sim 3 \text{ mm}$ 、さらに好ましくは $0.01 \sim 2 \text{ mm}$ である。精製水層の厚さが 0.01 mm よりも小さくなると、精製水層の形成が困難となり生産性や量産性に劣る傾向を生じ、また精製水層の厚さが 2 mm よりも大きくなるにつれて、精製水の電気伝導度が低いことに起因する精製水層での電圧降下や通電電流値の低下を生じて薬物の送達効率が減少す

る傾向を生じるので、いずれも好ましくない。

本発明の請求項 9 に記載の発明は、請求項 6 乃至 8 の内のいずれか 1 に記載の発明において、精製水が、 $0.01 \sim 1500 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ の電気伝導度を有する構成よりなる。

この構成により、非分極性電極から溶出するイオンの薬物保持層への移動を効果的に抑制し、かつ薬物の体内への送達効率が向上するという作用を有する。

ここで、精製水の電気伝導度は、好ましくは $0.01 \sim 1000 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ である。精製水の電気伝導度が $0.01 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ よりも小さいと、薬物保持層への通電電流値が著しく小さくなって薬物の生体への送達が困難になる傾向を生じ、 $1000 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ よりも大きくなるにつれて、精製水中に含有される電解質がイオン交換層を透過し、薬物の送達効率を低下させる傾向が生じるため、いずれも好ましくない。また、精製水の電気伝導度が $1500 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ を越えると上記傾向が著しくなるので、特に好ましくない。

本発明の請求項 10 に記載の発明は、関導子及び不関導子と、を備え、関導子と不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置の電流制御方法であって、パルス電圧／電流の印加時に関導子と不関導子間に流れる印加電流値とパルス電圧／電流の印加休止時に関導子と不関導子とが短絡されて生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する有効電流測定ステップと、パルス電圧／電流の振幅を可変にして有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えた構成よりなる。

この構成により、予め設定する薬物送達量を精度良く制御できるので、安全かつ有効に薬物を投与することを可能とし、薬理効果を著しく向上できるとともに、薬物送達量を精度良く管理できるので、効果的な薬物投与を実現することができる。

尚、上記イオントフォレーシス装置に用いられる薬物としては、モルヒネ、

フェンタニル、ペチジン、コデイン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、エブタゾシン、ペンタゾシンなどの中枢性鎮痛薬やインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン (TRH)、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、黄体形成ホルモン放出因子 (LH-RH)、成長ホルモン放出ホルモン (GRH)、神経成長因子 (NGF) 及びその他の放出因子、アンジオテンシン (アンジオテンシン)、副甲状腺ホルモン (PTH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH、サイトロロピン)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH)、プロラクチン、血清性性腺刺激ホルモン、胎盤性性腺刺激ホルモン (HCG)、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシドデスムターゼ (SOD)、顆粒球刺激因子 (G-CSF)、バソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、ムラミルジペプチド、コルチコトロピン、ウロガストロン、h-ANP等のペプチド類、カルマバゼピン、クロルプロマジン、ジアゼパム、ニトラゼパム等の精神安定剤、ブレオマイシン、アドレアマイシン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍薬、ジギタリス、ジゴキシン、ジギトキシン等の強心症薬、エストラジオール、テストステロン等の性ホルモン、レセルピン、クロニジン等血圧降下剤が挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。

また、イオントフォレーシス装置の有効電流値は、通常、 $0.01 \sim 10 \text{ mA/cm}^2$ 、好ましくは $0.05 \sim 1 \text{ mA/cm}^2$ であり、生体内に印加する電圧は、皮膚と関導子や不関導子との接触面積にもよるが、 $1 \sim 20 \text{ V}$ 程度、好ましくは $3 \sim 12 \text{ V}$ である。また、設定した有効電流値を得るために高い電圧が負荷される場合に備えて電圧値によるリミッターを設定しても良い。これにより、生体内に流される電流による痛みを抑制しつつ、有効に薬剤を生体内に注入するこ

とができる。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の要部ブロック図である。

第2図は、本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の電流検出部の電流測定図である。

第3(a)図は、本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の出力端子の出力電圧波形図である。

第3(b)図は、本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の出力端子の電流波形図である。

第4図は、本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置に用いられる関導子の要部断面図である。

第5図は、本発明の一実施例におけるイオントフォレーシス装置の要部回路図である。

第6(a)図は、本発明の一実施例のイオントフォレーシス装置の回路図(第5図)におけるA地点での電圧波形図である。

第6(b)図は、A地点での電流波形図である。

第6(c)図は、B地点での電圧波形図である。

第6(d)図は、C地点での電圧波形図である。

第7図は、第1実施例におけるイオントフォレーシス装置を用いた場合の通電開始からの時間と犬の血清中のサーモンカルシトニン濃度の関係図である。

第8図は、第1比較例におけるイオントフォレーシス装置を用いた場合の通電開始からの時間と犬の血清中のサーモンカルシトニン濃度の関係図である。

第9図は、第2実施例、及び第2、第3比較例における関導子を用いた場合の犬の血清中のサーモンカルシトニン濃度の経時変化を示す関係図である。

第10(a)図は、第2実験例に用いた実験装置の要部分解斜視図である。

第10(b)図は、第2実験例に用いた実験装置の要部断面図である。

第11図は、精製水又は精製水を含水させた精製水保持体の厚さと電流値との関係図である。

第12図は、皮膚を電氣的に示す等価回路である。

第13図は、従来の定電流制御によるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置における電流検出のための測定模式図である。

第14図は、従来の関導子の要部断面図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明の実施の形態の具体例を図面を参照しながら説明する。

(実施の形態1)

第1図は本発明の一実施の形態におけるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置の要部ブロック図である。

第1図において、1は電源部、2は昇圧回路部、3は基準電圧発生部、4は電圧制御部、5は発振回路部、6は出力回路部、7は脱分極回路部、8は電流検出回路部、9は電圧変換回路部、10は表示部、11、12は出力端子である。

第1図に示したように本実施の形態におけるイオントフォレーシス装置は、関導子(図示せず)と不関導子(図示せず)間にパルス電圧/電流を印加するためのコイン状電池等からなる電源部1と、必要に応じて電源部1の電源電圧を昇圧して電源部1の電源電圧以上の出力電圧を得るための昇圧回路部2と、有効電圧値との比較の基準となる基準電圧を発生する基準電圧発生部3と、電圧変換回路部9から出力される有効電圧値と基準電圧発生部3により設定された基準電圧値を比較して、有効電流値が設定値の70%~150%の範囲内になるように出力回路部6における出力電圧値を自動的に変化させるフィードバック制御を行う電圧制御部4と、出力回路部6に入力される直流電圧を1kHz~100kHz程

度のパルス電圧にパルス変調するとともに、このパルス電圧のパルス周波数やパルスデューティ比の設定及び変更を行う発振回路部 5 と、発振回路部 5 から指示されたパルス周波数及びパルスデューティ比に従ってスイッチングを行い、電圧制御部 4 から出力される電圧値をパルス電圧として出力する出力回路部 6 と、発振回路部 5 から出力されるパルス電圧の印加休止時に関導子（図示せず）と不関導子（図示せず）間を抵抗体を介して短絡し、関導子（図示せず）及び不関導子（図示せず）を脱分極するスイッチ部を有する脱分極回路部 7 と、生体内に流れる有効電流値を測定する電流検出回路部 8 と、電流検出回路部 8 において測定された有効電流値を有効電圧値に変換する電圧変換回路部 9 と、電圧変換回路部 9 により変換された有効電圧値を表示する表示部 10 と、関導子（図示せず）に接続されパルス電圧を出力する出力端子 11 と、出力端子 11 と対をなし不関導子に接続される出力端子 12 と、を備えている。

上記構成を有する本実施の形態におけるイオントフォレーシス装置について、以下にその動作を説明する。

まず、出力端子 11 に接続された関導子（図示せず）と出力端子 12 に接続された不関導子（図示せず）を人体の投与部位に貼着する。尚、投与部位の関導子（図示せず）には薬物保持層が内蔵されている。

次に、イオントフォレーシス装置の主電源を入れる。

次に、薬剤や患者等の症状及び体質等の状況に応じて、基準電圧発生部 3 の基準電圧を設定して、関導子（図示せず）と不関導子（図示せず）の間の投与部位に流れる有効電流値を設定する。

次に、発振回路部 5 のパルス周波数やパルスデューティ比、及び 1 パルスの通電時間を設定し、設計量の薬物の投与を開始する。

ここで、薬物投与中は、有効電流測定ステップとして、電流検出回路部 8 において、有効電流値の測定が行われ、随時、電圧変換回路部 9 にて有効電圧値に電流／電圧変換される。

次に、フィードバック制御ステップとして、電圧変換回路部 9 にて変換された有効電圧値が電圧制御部 4 に入力され、電圧制御部 4 によりフィードバック制御が行われ、有効電流値を所定の値に制御することにより薬物の投与量が管理される。

投与終了後は、イオントフォレーシス装置のパルス出力電圧が自動的に切れ、関導子と不関導子を投与部位から離すことにより治療を終える。

また、薬物投与中、脱分極回路部 7 は発振回路部 5 から出力されるパルス電圧の立下り／立上りを検知して自動的にオン／オフされ、この脱分極回路部 7 がオン状態の時に関導子と不関導子の間が抵抗体を介して短絡され、関導子又は不関導子に帯電している電荷が放電されることにより脱分極される。

次に、本実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の電流検出回路部 8 における電流測定位置について第 2 図を用いて説明する。

第 2 図は本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の電流検出回路部の電流測定位置を示す回路図である。

第 2 図において、A 1、A 2、A 3、A 4、A 5 は電流検出部であり、SW はスイッチである。

第 2 図に示した回路図において、スイッチ SW は通電時は A と接合し、脱分極時は B と接合する。この時、電流検出部 A 1 と A 3 又は A 2 と A 3 で電流を測定して有効電流値を計算するか、A 4 又は A 5 で有効電流値を測定する。特に、A 4 又は A 5 の電流検出部で測定することにより、電流検出部を 1 つにすることができ、電流検出回路部の構成を極めて簡単にすることができ、小型化を実現することができる。

次に、本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の出力端子 1 の電圧及び電流波形について説明する。

第 3 (a) 図は本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置の出力端子の電圧波形図であり、第 3 (b) 図は本発明の一実施の形態におけるイオ

ントフォレーシス装置の出力端子の電流波形図である。

第3(b)図において、Aの領域はパルス電圧が印加された際に生体内に流れる印加電流値であり、Bの領域はパルス脱分極時に分極容量Cに蓄積された電荷が放電される際の放電電流値である。このAの印加電流値とBの放電電流値との差が有効電流値となる。

以上のように、本実施の形態によれば、関導子と不関導子間に通電される印加電流値の内、実質的に皮膚や粘膜への薬物の投与に関わる電流値を有効電流値として極めて正確に把握できるとともに、フィードバック制御部により関導子と不関導子間に印加されるパルス電圧／電流を変化させて、この有効電流値を制御することによって、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、一定量の薬物を生体内に円滑に送達することが可能となる。

また、設定した薬物送達量に対して、実際の薬物送達量を有効電流値を制御することにより精度良く制御・管理することができることから、安全かつ効果的に薬物を投与することが可能となり、薬理効果を著しく向上することができる。

また、薬物送達量の正確な把握が可能になることから、血中濃度の治療域と毒性域の近い（セラピューティックウィンドウの狭い）薬物の投与を含めて、安全性及び信頼性の高い薬物の投与が可能になる。

また、電流検出回路部で有効電流値を有効電圧に変換し、この有効電圧値により、パルス電圧／電流の振幅にフィードバック制御を行うことにより、基準電圧の発生による電圧比較が可能で、回路構成が極めて簡単になり、装置の小型化を実現することができる。

尚、本実施の形態においては、有効電流値の制御は、電流検出回路部で測定された有効電流値を電圧変換回路部において電流／電圧変換して電圧制御部へフィードバック制御を行い、生体内への出力電圧値を制御することで行っているが、有効電流値に相関する電圧値等を発振回路部にフィードバックさせ、発振回路部においてパルス周波数及びパルスデューティ比を変化させて通電時間を制御して

フィードバック制御を行ってもよい。この場合、通電時に分極容量Cに充電する時間と印加休止時に分極容量Cに蓄積された電荷を放電する時間を、生体内の分極容量Cの大きさに応じて最適にすることができ、有効電流の測定精度を所定の範囲内に抑えることができ、薬物送達量の正確な測定ができ、安全性及び信頼性を向上させることができ、薬物送達量の制御を速やかに行うことができる。

また、発振回路部はパルス電圧の立上り立下り時に人体に流れる大きなピーク電流を制限するための出力制限回路を設けたものであってもよい。

(実施の形態2)

第4図は本発明の一実施の形態におけるイオントフォレーシス装置に用いられる関導子の要部断面図である。

第4図において、13は関導子、14は非分極性電極、15は精製水層、16はイオン交換層、17は薬物保持層、18はリード線である。

第4図に示したように、本実施の形態における関導子13は、薬物保持層17に電圧を印加し電流を供給するとともに、分極がなく電圧降下が小さい非分極性電極14と、非分極性電極14から溶出したイオンを拡散させ、精製水又は精製水を含浸させた精製水保持体から構成される精製水層15と、精製水層15の精製水中に非分極性電極14から溶出したイオンと薬物保持層5とを隔離し、薬物の輸率の低下を防止するイオン交換樹脂等からなるイオン交換層16と、薬物と薬物保持体から構成され、非分極性電極14を介して印加された電圧によりイオン化された薬物を下端面に当接された皮膚や粘膜に送達する薬物保持層17と、非分極性電極14に電流を供給するリード線18と、を備えている。

ここで、薬物保持層5の薬物保持体としては、ポリカーボネート樹脂、ニトロセルロース、ナイロン樹脂、ポリフッ化ビニリデン樹脂、ポリスルホン樹脂等が用いられる。

上記構成を有する本実施の形態におけるイオントフォレーシス装置に用いられる関導子について、以下にその使用方法を説明する。

関導子 13 を不関導子（図示せず）とともに、薬物を投与する患者の皮膚にそれぞれ当接する。関導子 13 のリード線 6 と不関導子（図示せず）のリード線（図示せず）を、第 1 図に示したイオントフォレーシス装置の出力端子 11、12 にそれぞれ接続し、これらの間にパルス電圧／電流を印加する。これによって、薬物保持層 17 に保持されている薬物がイオン化し、電圧勾配に従って移動して皮膚中に浸透し体内に吸収される。

尚、不関導子としては、第 4 図に示した精製水層 15、イオン交換層 16、薬物保持層 17 を塩化ナトリウム水溶液等を含む溶液層に代えたもの等を用いることができる。

以上のように本実施の形態によれば、非分極性電極を用いることにより電圧損失が少なく、かつイオン交換層により非分極性電極から溶出するイオンによる薬物の移動が妨害されることを防止して、薬物の輸率の低下を抑制し、薬物の体内への送達を効率良く行えとともに薬物送達量を精度良く制御することが可能になる。

また、精製水を精製水保持体に含浸させることにより、精製水層の力学的強度を向上させ、非分極性電極とイオン交換層との間隔を一定に保持してかつ接触面積を大きくすることにより、精製水層と非分極性電極及びイオン交換層との接合を強固にするとともに、精製水層の導電率を高めることができる。

以下に、本発明を実施例を用いてより詳細に説明する。

（実施例 1）

本発明のパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置の一実施例を、図面を参照しながら説明する。

第 5 図は本発明の一実施例におけるイオントフォレーシス装置の要部回路図である。ここで、第 5 図は第 1 図のブロック図の具体例を示したものである。

第 5 図において、19 は回路電源用電池、20 は電源平滑用コンデンサ、21 は電流制限用抵抗、22 はツェナーダイオード、23 は電圧比較用コンパレータ、

24、25は倍電圧生成用ダイード、26は発振回路、27、28は出力制御用トランジスタ、29、30はパルス出力用トランジスタ、31aは脱分極用トランジスタ、31bは抵抗体、32は生体内である負荷、33は電流／電圧変換用抵抗、34は有効電流測定用コンデンサ、35は平滑化抵抗である。

第5図に示した本実施例におけるイオントフォレーシス装置は、電源部1に相当する回路電源用電池19及び電源平滑用コンデンサ20と、基準電圧発生部3に相当する基準電圧を生成するための電流制限用抵抗21及びツェナーダイオード22と、電圧制御を行うための電圧比較用コンパレータ23と、昇圧回路部3に相当する倍電圧生成用ダイオード24、25と、発振回路部5に相当するインバータ、抵抗及びコンデンサからなる発振回路26と、電圧制御部4に相当し、電圧比較用コンパレータ23からの出力電圧をもとにパルス電圧の振幅を制御する出力制御用トランジスタ27、28と、出力回路部6に相当し、出力制御用トランジスタ27、28により制御された電圧をパルス波に変換するパルス出力用トランジスタ29、30と、脱分極回路部7に相当する脱分極用トランジスタ31a及び抵抗体31bと、電流検出部8に相当し、有効電流値を電圧として測定するための電流／電圧変換用抵抗33と、電圧変換部9に相当し、有効電流を蓄積して測定する有効電流測定用コンデンサ34及び有効電流測定用コンデンサ34に充放電される有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗38と、を備えている。

また、32は薬剤を投与する生体に相当する負荷である。

このような構成を有する本実施例のイオントフォレーシス装置において、有効電流測定用コンデンサ34による有効電圧値が電圧比較用コンパレータ23に入力され、ツェナーダイオード22による基準電圧値と有効電流測定用コンデンサ34による有効電圧値の比較により、有効電流値が出力電圧にフィードバック制御され、有効電流値が略一定に制御される。

次に、本実施例におけるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置で観測さ

れる電圧／電流波形について、以下に説明する。

第6 (a) 図は第5図の第1実施例におけるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置の回路図に示したA地点での電圧波形図であり、第6 (b) 図は第5図のA地点での電流波形図であり、第6 (c) 図は第5図のB地点での電圧波形図であり、第6 (d) 図は第5図のC地点での電圧波形図である。

このように、C地点での電圧波形は、平滑化抵抗により、有効電圧値が略一定に測定される。

以上のように本実施例では、電流検出回路部が、有効電流値が変換された有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗を備えていることにより、有効電圧値を常時比較させて安定したフィードバック制御ができ、パルス電圧の振幅等の局所的変動が小さく、皮膚や粘膜に対して電氣的刺激を著しく低減することができる。

また、関導子と不関導子との間に、パルス電圧／電流が印加休止時に抵抗体を介して短絡させる脱分極回路部を備えていることにより、抵抗体を流れる電流を電圧に変換することが可能で、回路を容易に構成して装置が小型化できるとともに、パルス電圧／電流の印加休止時に皮膚等の生体内に生じた分極電位をパルス脱分極により取り除くことにより、皮膚や粘膜に対して電氣的刺激を著しく低減できるので、薬物の投与を効果的に行うことができる。

(実験例1)

第1実施例におけるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置と従来の定電流制御によるパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置(第1比較例)について、カルシトニンのイオントフォレーシス投与を行い、カルシトニンの血清中濃度の比較実験を行った。

尚、第1実施例及び第1比較例のイオントフォレーシス装置には、いずれも関導子として、電極面積 2.5 cm^2 の銀電極上に、精製水(電気伝導度 $0.05 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) $100 \mu\text{l}$ を含む厚さ 0.5 mm 、面積 2.5 cm^2 の不織布

(日本バイリーン社製、WP 2085) からなる精製水層を1枚重ねた後、この精製水層上に3.46 cm² の面積を有する陰イオン交換膜(旭化成社製、A-201)を積層してイオン交換層を形成した。さらに、イオン交換層上に精製水80 μlを含む面積3.46 cm² の薬物保持体(ポール社製、バイオダイナミクス)を重ねた後、薬物保持体上にサーモンカルシトニン250 IUを滴下して薬物保持層としたものを使用した。また、不関導子としては、銀/塩化銀電極と、食塩含有のポリビニルアルコールと、を有するものを用いた。

第1実施例におけるイオントフォレーシス装置を用いて、ペントバルビタールナトリウムを麻酔したビーグル犬(体重約10 kg)3匹の口腔に関導子を貼付し、耳に不関導子を貼付して、有効電流値を0.7 mAで略一定になるように制御ながら、2時間通電した。

また、第1比較例におけるイオントフォレーシス装置を用いて、ペントバルビタールナトリウムを麻酔したビーグル犬(体重約10 kg)3匹の口腔に関導子を貼付し、耳に不関導子を貼付して、1.5 mAの定電流で2時間通電した。

いずれの装置を用いた場合にも、通電開始から0.5時間後と、通電終了後の3時間において経時的に採血し、血清中のサーモンカルシトニン濃度を市販のラジオイムノアッセイキットで測定した。その結果を第7図及び第8図を用いて説明する。

第7図は第1実施例におけるイオントフォレーシス装置を用いた場合の通電開始からの時間とイヌの血清中のサーモンカルシトニン濃度の関係図、第8図は第1比較例におけるイオントフォレーシス装置を用いた場合の通電開始からの時間とイヌの血清中のサーモンカルシトニン濃度の関係図である。

第7図から明らかなように、第1実施例におけるイオントフォレーシス装置を用いた場合には、血清中のサーモンカルシトニンの最高濃度は、最も高い個体が860 pg/ml、最も低い個体が691 pg/mlであり、その比は1.2倍で個体差が極めて小さかった。また、通電終了後においても血清中のサーモンカ

ルシトニン濃度の個体差は、第7図に示したように極めて小さかった。

一方、第1比較例におけるイオントフォーシス装置を用いて定電流で通電した場合には、第8図に示したように、血清中のサーモンカルシトニンの最高濃度は、最も高い個体が1059 pg/ml、最も低い個体が95 pg/mlであり、10倍以上の非常に大きな違いが認められた。

以上の結果から、本実施例におけるパルス脱分極型のイオントフォーシス装置は、従来の定電流制御によるパルス脱分極型のイオントフォーシス装置に比べて、薬物の吸収の個体差を減少させる方法として極めて有効であることが判明した。

(実施例2、比較例2、3)

電極面積2.5 cm²の銀電極上に、精製水(電気伝導度0.05 μΩ⁻¹・cm⁻¹)100 μlを含む厚さ0.5 mm、面積2.5 cm²の不織布(日本バイリーン社製、WP2085)からなる精製水層を1枚重ねた後、この精製水層上に3.46 cm²の面積を有するイオン交換膜(旭化成社製、A-201)を積層してイオン交換層を形成した。さらに、イオン交換層上に精製水80 μlを含む面積3.46 cm²の薬物保持体(ポール社製、バイオダイナ+)を重ねた後、薬物保持体上にサーモンカルシトニン20 IUを滴下して薬物保持層とし、第2実施の形態に示したような関導子を作製して、これを実施例2とした。

次に、実施例2における精製水層の代わりに、生理食塩水(電気伝導度1500.0 μΩ⁻¹・cm⁻¹)100 μlを含む厚さ0.5 mm、面積2.5 cm²の不織布(日本バイリーン社製、WP2085)を1枚用いたことを除いて、実施例2と同様な構造を有する関導子を作製し、これを比較例2とした。

さらに、イオン交換層を形成しないことを除いて、実施例2と同様な構成を有する関導子を作製し、これを比較例3とした。

上記3種類の関導子の他に、塩化ナトリウム含有12%ポリビニルアルコールゲル(ユニチカ社製、UF-250G)を積層した塩化銀からなる不関導子を作

製した。

以上のような3種類の関導子のいずれか1つと不関導子をSDラット（体重約250g）の腹部に装着し、関導子を陽極、不関導子を陰極として12Vのパルス脱分極通電を行った。この間、経時的にラット頸静脈から採血し、血清中のサーモンカルシトニン濃度をラジオイムノアッセイキット（ペニンスラサーモンカルシトニン定量キット）を用いて測定した。その結果を第9図を用いて説明する。

第9図は第2実施例2、及び第2、第3比較例における関導子を用いた場合の血清中のサーモンカルシトニン濃度の経時変化を示す関係図である。

この図から明らかなように、第2実施例における関導子を用いた場合は、約15分経過後に、最大濃度 $1858 \pm 247 \text{ pg/ml}$ （平均±標準誤差）のサーモンカルシトニンが検出されたのに対して、銀電極とイオン交換層との間に生理食塩水を有する層を介在させた第2比較例の場合は、サーモンカルシトニン濃度の最大値は $803 \pm 75 \text{ pg/ml}$ であり、第2実施例と比較して約4割と極めて低いことが判明した。また、第2比較例の関導子では、120分経過するとサーモンカルシトニン濃度は0となり薬物が全く吸収されないことが判明した。

一方、イオン交換層を有しない第3比較例における関導子を用いた場合に対して、第2実施例における関導子を用いた場合のサーモンカルシトニンの最大濃度は、約4.5倍であることが判明した。また、第3比較例の場合にも、120分経過するとサーモンカルシトニン濃度は0となり薬物が全く吸収されないことが明らかとなったが、第2実施例における関導子を用いた場合には高い濃度を長時間に渡って維持していることが判明した。

（実験例2）

本発明のイオントフォレーシス装置に用いられる関導子について、イオン交換層と非分極性電極との距離が精製水の電気伝導度に及ぼす影響を以下のようにして検討した。

第10(a)図は第2実験例に用いた実験装置の要部分解斜視図であり、第10(b)図は第2実験例に用いた実験装置の要部断面図である。

第10(a)図及び第10(b)図において、36は銀電極、37はOリング、38はイオン交換膜、39は電解質含有層、40は塩化銀電極である。

本実験例に用いた実験装置は、第10(a)図に示したように、電極面積3.14 cm²の銀電極36と、Oリング37と、イオン交換膜(旭化成社製、A-201)38と、塩化ナトリウム含有ポリビニルアルコールゲルからなる電解質含有層39と、塩化銀電極40と、から構成されている。ここで、銀電極36が関導子の非分極性電極、イオン交換膜38がイオン交換層、電解質含有層39が薬物保持層に相当する。

このような構成を有する実験装置のOリング37内に、精製水を単独で、または精製水を含水させた精製水保持体を配設して第10(b)図に示したような実験装置を作成し、銀電極36を陽極とし、塩化銀電極40を陰極として直流電源装置により1Vの定電圧を印加して、銀電極36と塩化銀電極40の間に流れる電流値を測定した。尚、電流値の測定は、実験装置におけるOリング37の厚さを0.5 mm～5 mmの範囲で変化させて、精製水又は精製水を含水させた精製水保持体の厚さを変えて行った。その結果を第11図を用いて説明する。

第11図は精製水又は精製水を含水させた精製水保持体の厚さと電流値との関係図である。

この図から明らかなように、精製水又は精製水を含水させた精製水保持体の厚さを0.5 mm～5 mmまで増加させると、電流値は5 mA～0 mAまで急激に減少した。また、精製水を単独でOリング内に配置した場合に比べて、精製水を含水した精製水保持体を配設した方が、電流値は約20%向上した。

以上の結果から、関導子における非分極性電極とイオン交換層との間に配設する精製水層は0.01～4 mm、好ましくは0.01～3 mm、さらに好ましくは0.01～2 mmであることが明らかになった。また、精製水層は、精製水単

独で構成するよりも、精製水を含浸させた精製水保持体から構成する方が、精製水層における電気伝導度を高めることができることが判明した。

産業上の利用可能性

以上のように本発明のイオントフォレーシス装置によれば、実質的に皮膚や粘膜への薬物の投与に関わる電流値を有効電流値として極めて正確に把握できるとともに、フィードバック制御部により関導子と不関導子間に印加されるパルス電圧／電流を変化させて、この有効電流値を制御することによって、皮膚や粘膜のインピーダンスの個体差による薬物送達量のばらつきを低減し、一定量の薬物を生体内に円滑に送達することが可能となることから、予め設定した薬物送達量を確実に制御でき、安全かつ有効に生理活性物質を投与し、薬理効果に優れたイオントフォレーシスを行うことができるという優れた効果が得られる。

また、薬物送達量の正確な把握が可能になることから、血中濃度の治療域と毒性域の近い（セラピューティックウィンドウの狭い）薬物の投与において、安全性及び信頼性の高い薬物の投与が可能になるという優れた効果が得られる。

また、装置における回路構成が極めて簡単で、装置を小型化することができることから、量産性、搬送性、設置場所の自在性に優れたイオントフォレーシス装置の提供が可能になるという優れた効果が得られる。

また、パルス脱分極型のイオントフォレーシス装置であってパルス電圧の振幅等の局所的変動が小さく、かつ皮膚や粘膜に対して電氣的刺激を著しく低減することができることから、化学的火傷、及び高電流の使用によって起こる電氣的火傷を含む皮膚の外傷の発生を防止できるという優れた効果が得られる。

また、関導子において電圧印加時に非分極性電極から溶出するイオンをイオン交換層で薬物保持層と隔離することが可能で、非分極性電極から溶出したイオンによる薬物の移動や薬物の人体への吸収の阻害作用を防止できることから、薬物の輸率を高め皮膚や粘膜への吸収効率を向上させることができるという優れた効

果が得られる。

また、関導子の精製水層中に電解質が極微量しか存在しないので、電解質の薬物保持層への拡散がなく、薬物の移動を妨害せず薬効効率を著しく高めることができるという優れた効果が得られる。

また、関導子に非分極性電極を用いるため電圧降下が少ないことから、印加された供給電圧の内、薬物の移動に寄与する部分を大きくでき、小さな印加電圧で薬物の送達効率を高めエネルギー効率を向上させることが可能になるという優れた効果が得られる。

また、関導子における精製水層の力学的強度を向上させ、非分極性電極とイオン交換層との間隔を一定に保持してかつ接触面積を大きくすることにより精製水層と非分極性電極及びイオン交換層との接合を強固にするとともに、精製水層の導電率を高めることができることから、薬物の体内への吸収効率が高く吸収量を多くできるとともに経時劣化が少なく長時間に渡って薬物の吸収を持続することができるという優れた効果が得られる。

また、関導子の薬物保持層でのpH変化が少なく、薬物の変質が生じ難くことから、安定した薬効効果を信頼性高く維持し、また皮膚に対する刺激も低減することができるという優れた効果が得られる。

さらに、本発明のイオントフォレーシス装置の電流制御方法によれば、薬物送達量の正確な把握ができ、薬理効果に優れた電流制御方法を実現することができるという優れた効果が得られる。

請求の範囲

1. 関導子及び不関導子と、を備え、前記関導子と前記不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置であって、前記パルス電圧／電流の印加時に前記関導子と前記不関導子間に流れる印加電流値と前記パルス電圧／電流の印加休止時に前記関導子と前記不関導子とが短絡されて前記生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する電流検出部と、前記パルス電圧／電流の振幅を可変にして前記有効電流値を制御するフィードバック制御部と、を備えたことを特徴とするイオントフォレーシス装置。
2. 前記電流検出部が、前記有効電流値を有効電圧値に変換し、前記フィードバック制御部が、前記有効電圧値により、前記パルス電圧／電流の振幅にフィードバック制御を行うことを特徴とする請求項1に記載のイオントフォレーシス装置。
3. 前記電流検出部が、前記有効電流値が変換された前記有効電圧値を略一定値に平滑化する平滑化抵抗を備えたことを特徴とする請求項2に記載のイオントフォレーシス装置。
4. 前記フィードバック制御部が、前記パルス電圧／電流のパルス周期又はパルスデューティ比を可変制御することを特徴とする請求項1乃至3の内のいずれか1に記載のイオントフォレーシス装置。
5. 前記関導子と前記不関導子との間に、前記パルス電圧／電流の印加休止時に抵抗体を介して前記関導子と前記不関導子を短絡させる脱分極回路部を備えたことを特徴とする請求項1乃至4の内のいずれか1に記載のイオントフォレーシス装置。
6. 前記関導子が、非分極性電極と、イオン交換層と、前記非分極性電極と前記イオン交換層との間に配設された精製水を有する精製水層と、を備えたことを特徴とする請求項1乃至5の内のいずれか1に記載のイオントフォレーシス装置。

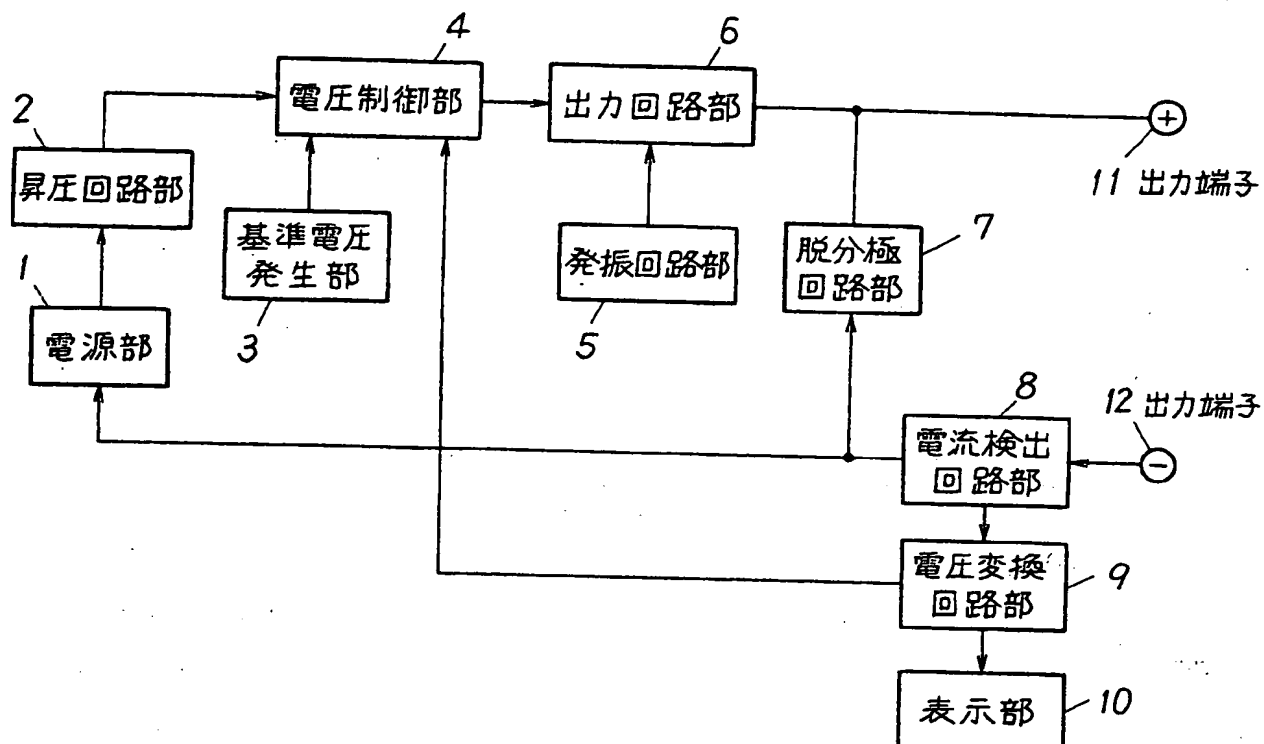
7. 前記精製水層が、精製水を含浸させた精製水保持体を備えたことを特徴とする請求項6に記載のイオントフォレーシス装置。

8. 前記精製水層が、0.01～4mmの厚さで形成されることを特徴とする請求項6又は7に記載のイオントフォレーシス装置。

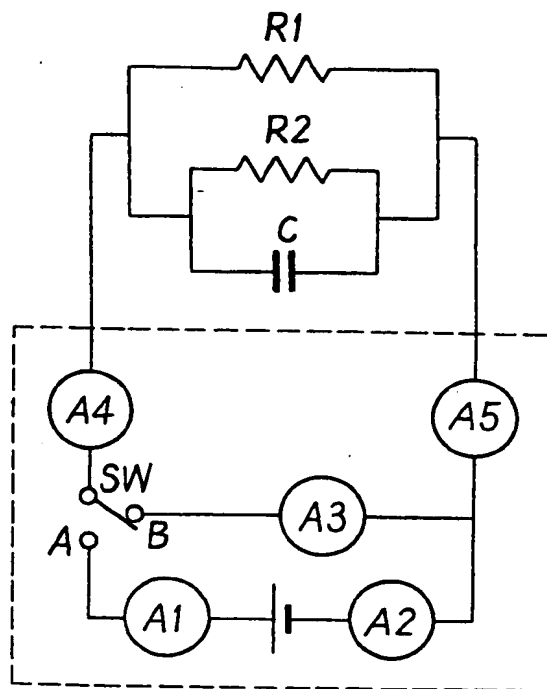
9. 前記精製水が、 $0.01 \sim 1500 \mu\Omega^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ の電気伝導度を有することを特徴とする請求項6乃至8の内のいずれか1に記載のイオントフォレーシス装置。

10. 関導子及び不関導子と、を備え、前記関導子と前記不関導子間の生体内にパルス電圧／電流を印加するパルス脱分極型のイオントフォレーシス装置の電流制御方法であって、前記パルス電圧／電流の印加時に前記関導子と前記不関導子間に流れる印加電流値と前記パルス電圧／電流の印加休止時に前記関導子と前記不関導子とが短絡されて前記生体内に充電された電荷が放電される放電電流値との差を有効電流値として測定する有効電流測定ステップと、前記パルス電圧／電流の振幅を可変にして前記有効電流値を制御するフィードバック制御ステップと、を備えたことを特徴とするイオントフォレーシス装置の電流制御方法。

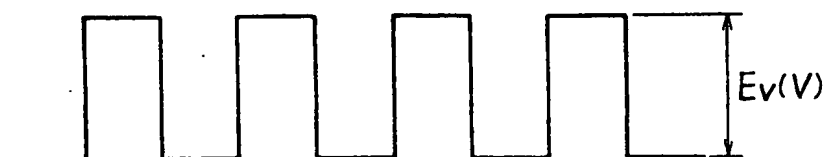
第 1 図



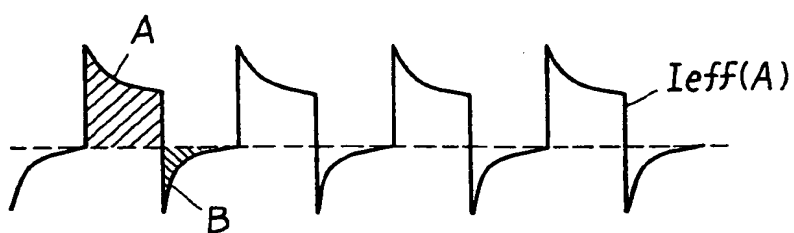
第 2 図



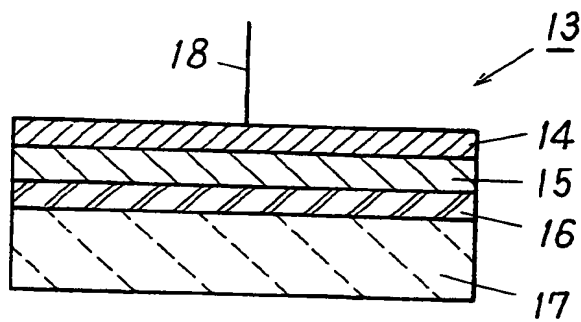
第 3 (a) 図



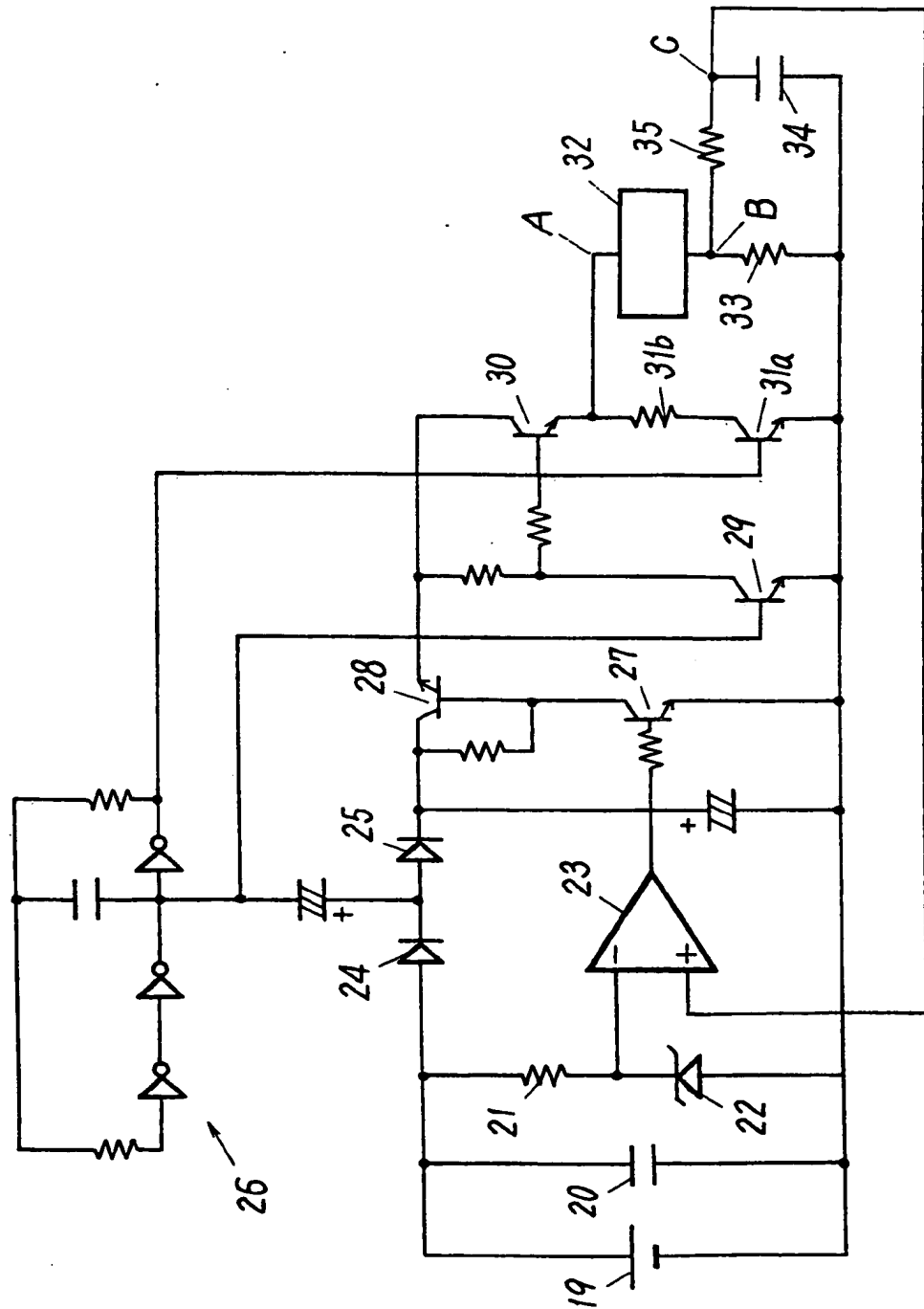
第 3 (b) 図



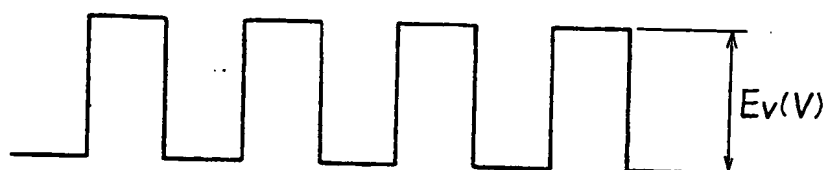
第 4 図



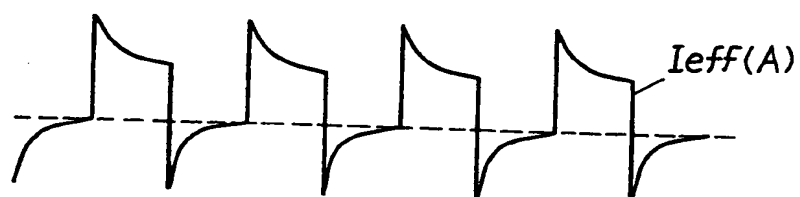
第 5 図



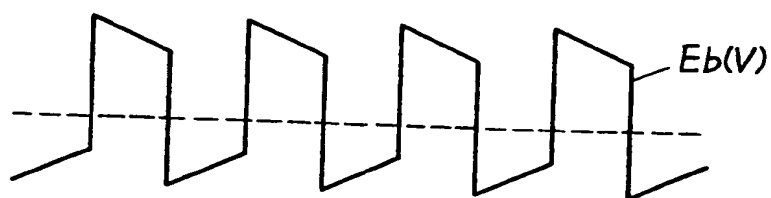
第6 (a) 図



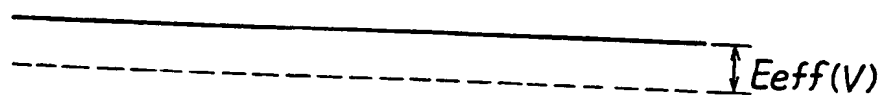
第6 (b) 図



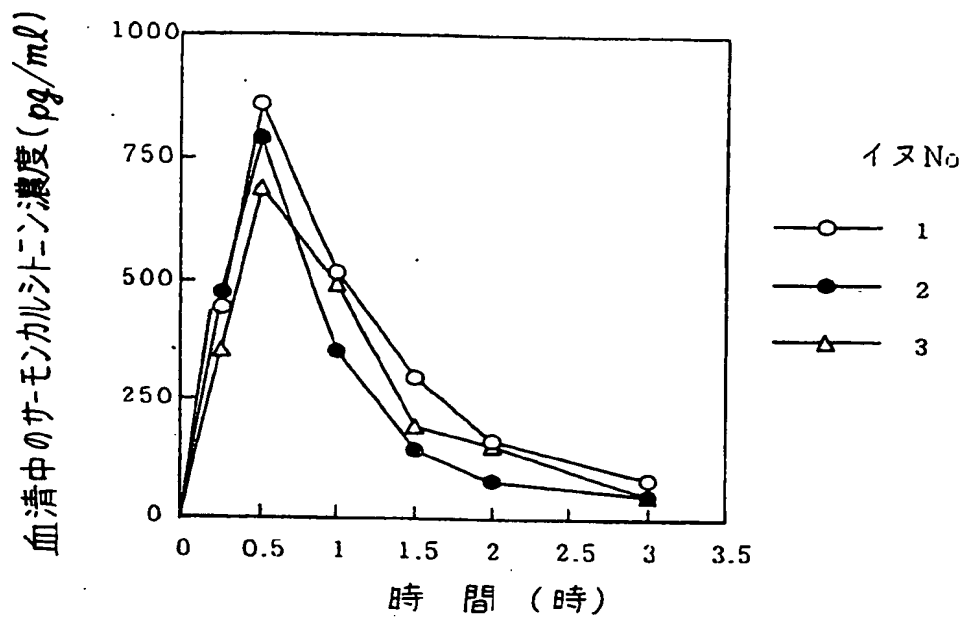
第6 (c) 図



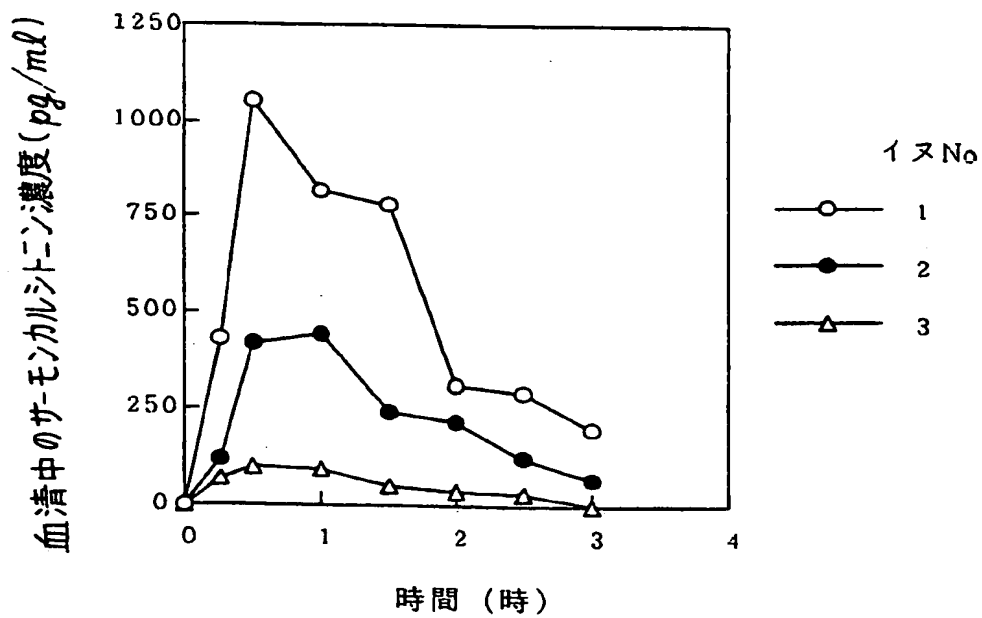
第6 (d) 図



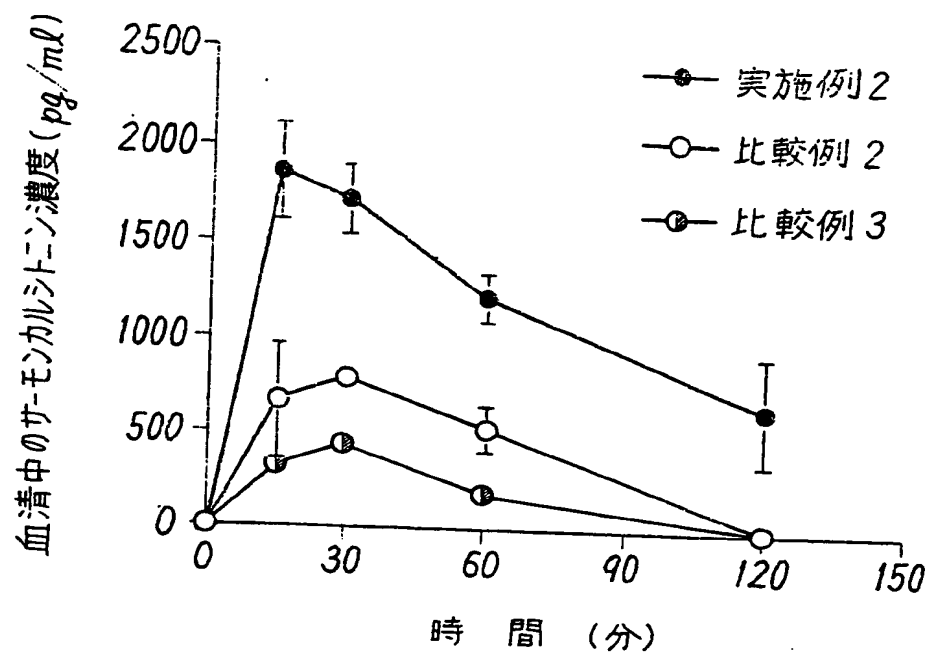
第 7 図



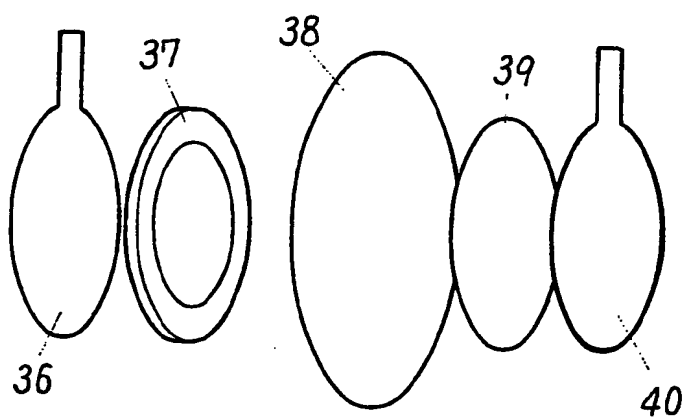
第 8 図



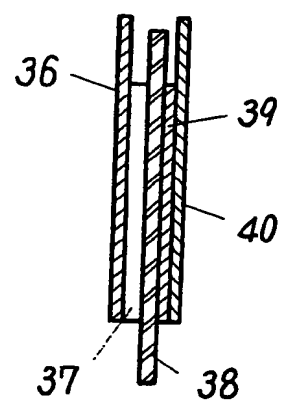
第 9 図



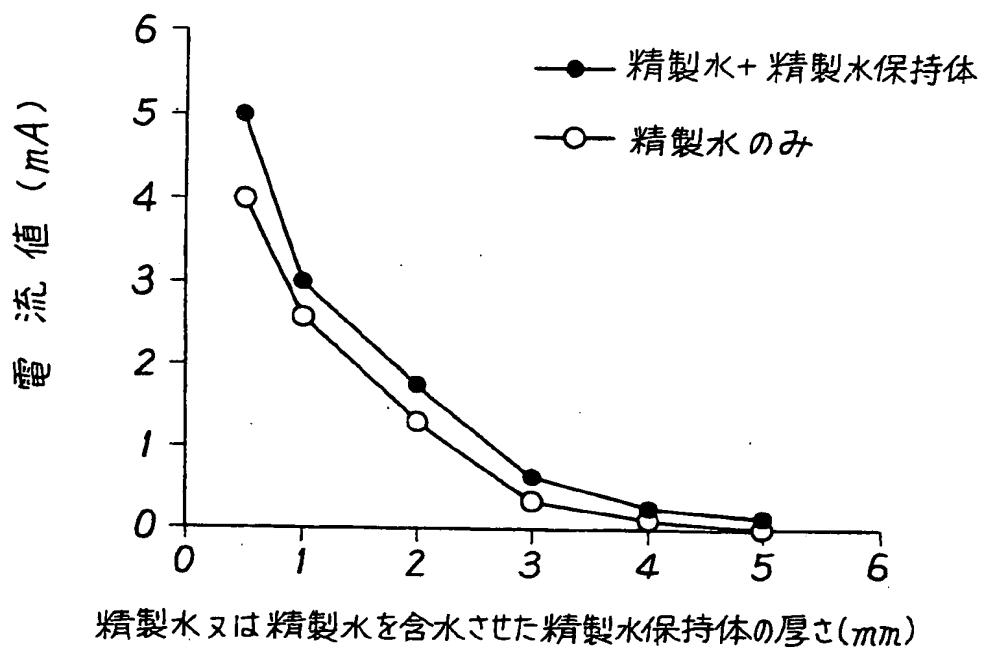
第10 (a) 図



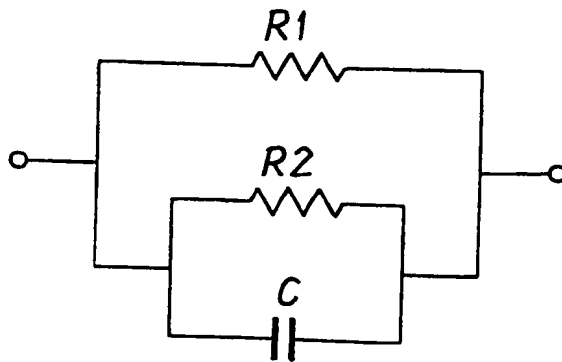
第10 (b) 図



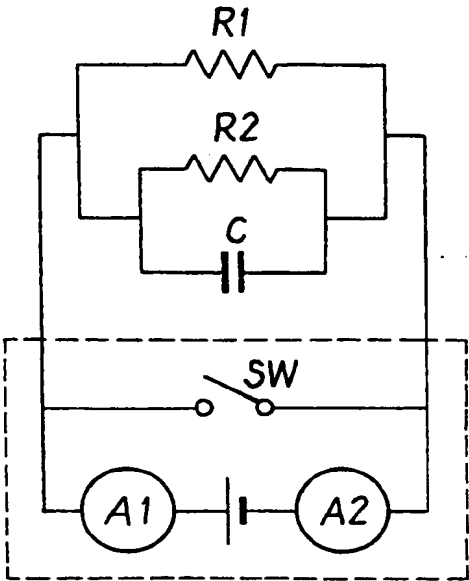
第 11 図



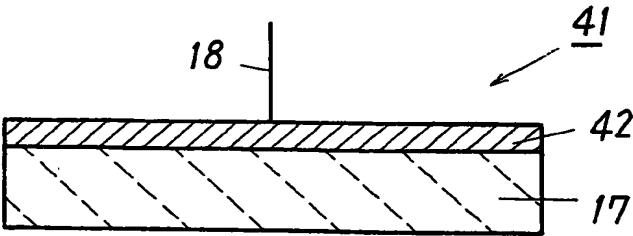
第 12 図



第 13 図



第 14 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61N1/30, 1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/00200, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), January 5, 1995 (05. 01. 95) & EP, 705619, A1	1 - 10
A	JP, 2-241464, A (Advance K.K.), September 26, 1990 (26. 09. 90) (Family: none)	1 - 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
November 5, 1996 (05. 11. 96)

Date of mailing of the international search report
November 19, 1996 (19. 11. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02286

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ° A61N 1/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ° A61N 1/30, 1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/00200, A1 (久光製薬株式会社) 05. 1月. 1995 (05. 01. 95) & EP, 705619, A1	1-10
A	JP, 2-241464, A (株式会社アドバンス) 26. 9月. 1990 (26. 09. 90) ファミリー無し	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 11. 96

国際調査報告の発送日

19.11.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大橋 賢一

4C 8825

電話番号 03-3581-1101 内線 3453